

В.В.Лосева¹, О.С.Орлова^{1,2}, И.Н.Посохов² DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-31-34

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна»
ФМБА России, Москва, Россия

Контактное лицо: Орлова Ольга Сергеевна: orlova.os@mail.ru

Резюме

Эпилепсия является актуальной социальной проблемой. В России на настоящее время почти 450 тысяч пациентов столкнулись с этим заболеванием, целью лечения которого является снижение частоты возникновения эпилептических приступов. Большая часть пациентов на настоящий момент имеет нефармакорезистентную форму эпилепсии, доступную для проведения консервативной терапии, в то время как примерно для трети от общего числа это неэффективно. В связи с этим идет активная работа над поиском новых и более эффективных методик лечения данного заболевания. В статье рассмотрены актуальные принципы лечения эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, приступ, противоэпилептическая терапия, монотерапия, эпилептический статус, актуальный принцип лечения

Для цитирования: Лосева В.В., Орлова О.С., Посохов И.Н. Современные принципы в лечении эпилепсии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. №4. С. 31–34. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-31-34

V.V.Loseva¹, O.S.Orlova^{1,2}, I.N.Posokhov² DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-31-34

Modern Principles in the Treatment of Epilepsy

¹ National Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Contact person: Orlova Olga Sergeevna: orlova.os@mail.ru

Abstract

Epilepsy is an urgent social problem. Nowadays in Russia almost 450 thousand of patients have faced with this disease, the purpose of which therapy is to reduce the frequency of epileptic seizures. Most of the patients currently have a non-pharmacoresistant form of epilepsy which is available for conservative therapy, while for about a third of the total number of patients these methods are ineffective. For this reason, active work is underway to find new and more effective methods for the treatment of this disease. The article discusses the current principles of the epilepsy treatment.

Keywords: epilepsy, seizure, antiepileptic therapy, monotherapy, epileptic status, actual principles of treatment

For citation: Loseva VV, Orlova OS, Posokhov IN. Modern Principles in the Treatment of Epilepsy. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023;4:31-34 (In Russian). DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-31-34

Введение

В мире насчитывается более 50 миллионов человек, страдающих эпилепсией. Как известно, данное заболевание носит полиэтиологический характер [2], что является определяющим фактором в выборе тактики его лечения. Более 30 % от общего числа пациентов имеет фармакорезистентную форму эпилепсии, соответственно, остаются устойчивыми к действию лекарственных препаратов для противоэпилептической терапии. Основной целью в разработке новых методик лечения данного заболевания является достижение снижения числа неконтролируемых приступов в результате их применения, а значит и сокращение доли пациентов, для которых консервативная терапия является малоэффективной.

Литературный обзор содержит данные современных методик лечения эпилепсии и достижения фармакотерапии этого заболевания.

Цель

Рассмотрение актуальных принципов лечения эпилепсии у пациентов разных возрастных групп,

а также апробируемых способов лечения данного заболевания.

Материалы и методы

В статье рассмотрены основные группы препаратов, применяемые для лечения эпилепсии в настоящее время. В соответствии с принципами противоэпилептического лечения у пациентов разных возрастных групп проанализированы особенности выбора лекарственных средств [1, 2]. Приведены результаты исследований, выполненных в период последних 5 лет, сравнивающих эффективность комбинаций противоэпилептических препаратов и их лекарственные взаимодействия [15], а также риски проявления неблагоприятных побочных явлений. В ходе анализа литературы сформулированы современные направления исследований, описана разработка группы инновационных методов лечения заболевания с применением генной терапии, нейростероидов и новых лекарственных препаратов [5].

Результаты исследования

На настоящий момент в арсенале врачей есть большое количество противоэpileптических препаратов с различными механизмами действия и эффективностью. С одной стороны, это дает широкие возможности терапии эpileпсии, с другой стороны, вызывает трудности в правильном выборе необходимого препарата или их комбинации с учетом особенностей полифармакотерапии.

Особое внимание в лечении эpileпсии уделено таким группам пациентов, как дети, женщины в репродуктивном возрасте, пожилые люди. Это обусловлено особенностями физиологических процессов, характерными для каждой из возрастных групп и оказывающими сильное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику применяемых лекарственных препаратов как в случае монотерапии, так и при политерапии с учетом эффективности совместного действия медикаментов и отсутствия при этом ярко выраженных нежелательных явлений вследствие несовместимости используемых противоэpileптических средств.

Эpileпсия у детей

Эpileпсия у пациентов детского возраста является одной из самых непростых с точки зрения подбора правильной медикаментозной терапии. В первую очередь, необходимо учесть все физиологические особенности, характерные для данной группы. Это касается соматических особенностей ребенка, его иммунологического статуса, особенностей метаболизма и наследственности [1, 2]. Течение эpileпсии напрямую взаимосвязано с возрастом ребенка, что обусловлено процессами созревания нервной системы в ходе взросления. Постепенно клиническая картина становится схожей со взрослыми, а значит и позволяет применять такие же тактики лечения, но в более раннем возрасте часто терапия является комбинированной.

При достижении максимально переносимой дозы противоэpileптических препаратов частота возникновения приступов у пациентов данной возрастной группы способна снизиться на 70-80 %, переход к полифармакотерапии является оправданным, если в течение месяца не наблюдается положительной динамики. Согласно Клиническим рекомендациям «Эpileпсия и эpileптический статус у взрослых и детей» от 15.08.2022 Министерства Здравоохранения Российской Федерации на начальном этапе рекомендуется применение диазепама, внутривенное или внутримышечное введение мидазолама, а также вальпроевой кислоты [2]. При персистировании эpileптических приступов на данный момент актуальным является использование лакосаида и леветирацетама, рекомендованного при наличии фокальных эpileптических приступов с вторичной генерализацией или ее отсутствием, для подростков в структуре юношеской миоклонической эpileпсии и идиопатической генерализованной формы [9]. Применение вальпроевой кислоты является эффективным у детей с 6 месяцев с фокальными, генерализованными и неклассифицированными типами приступов.

Данный препарат применяется как при монотерапии, так и в качестве дополнительного лекарственного средства. При выборе формы лекарственного препарата целесообразно предпочтение отдается форме с пролонгированным типом действия.

Леветирацетам также используется для первоначального лечения неонатальных эpileптических приступов. За период с 2010 года использование данного препарата увеличилось с менее чем 10% до почти 40% [4]. Интерес к леветирацетаму включает в себя его доступность для парентерального введения, безопасность, минимальные лекарственные взаимодействия, вероятность меньшего неблагоприятного воздействия, чем фенобарбитал, на мозг новорожденного, а также его более высокую эффективность по сравнению с другими препаратами при детской эpileпсии. В ретроспективных исследованиях леветирацетама выявлено его положительное воздействие на снижение частоты эpileптических приступов как у доношенных, так и недоношенных детей в 26-86% [6].

Эpileпсия у женщин в репродуктивный период и во время беременности

Важной особенностью в лечении женщин в репродуктивный период является обращение внимания на планирование ими рождения ребенка. Репродуктивные эндокринные расстройства чаще встречаются именно у этой группы, нежели чем в общей популяции среди женщин, не страдающих эpileпсией. При лечении эpileпсии в данном случае необходимо выбирать препараты с наибольшей эффективностью при их назначении в минимальной эффективной дозе и, как уже было сказано выше, переходить от монотерапии к политерапии при неэффективном лечении одним противоэpileптическим препаратом. Наименее негативно воздействие на репродуктивную систему у препаратов нового поколения в сравнении с вальпроатами. Их тератогенный эффект обусловлен дозой в случае применения препарата при монотерапии, так и в комбинации с другими противоэpileптическими средствами. Политерапия эpileпсии у женщин репродуктивного возраста увеличивает риск серьезных врожденных пороков развития у детей, однако это зависит от конкретных комбинаций применяемых препаратов [11]. Самые высокие показатели при сочетании леветирацетама с вальпроевой кислотой или карбамазепином (6,90% и 9,38%, соответственно) и самый низкий риск в сочетании с ламотриджином (1,7%) [2, 11]. В конечном счете, по возможности настоятельно рекомендуется избегать политерапии, особенно в комбинациях, включающей вальпроаты.

Ведение и лечение женщин с эpileпсией во время беременности представляет собой серьезную междисциплинарную проблему, обусловленную риском для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми эpileптическими приступами, а также возможным проявлением негативных эффектов от применения противоэpileптических препаратов на развитие плода [1, 2]. В первую очередь, принципы

терапии эпилепсии у женщин в период беременности направлены на снижение риска врожденных мальформаций и нарушений когнитивного развития. По этой причине вопросы планирования беременности у женщин с эпилепсией несут большую значимость.

Для профилактики пороков развития плода в отдельных исследованиях отмечается позитивная роль применения фолиевой кислоты на когнитивные способности детей [7]. Ее воздействие предотвращает дефекты нервной трубки в общей популяции. Учитывая, что препараты вальпроевой кислоты, применяемые для лечения эпилепсии, могут препятствовать развитию нервной трубки, применение высокой дозы фолиевой кислоты (2-5 мг) стало стандартом лечения. В то время как проспективные исследования не подтвердили снижение риска возможных осложнений при использовании витамина B9 [13].

В соответствии с принципами биоэтики женщины, у которых выявлена эпилепсия, при планировании беременности должны быть проинформированы лечащим врачом о возможных осложнениях беременности, а также повышенном риске возникновения врожденных пороков развития, вероятности наследования ребенком заболевания. До наступления беременности необходимо добиться стойкой ремиссии заболевания. С этой целью рекомендуется применение противоэпилептических препаратов с наименьшим тератогенным действием в минимальной эффективной дозировке [8].

Применение противоэпилептических препаратов в период беременности должно осуществляться в соответствии с принципом большей терапевтической пользы над потенциальным риском. Ламотриджин и леветирацетам являются наиболее безопасными из исследованных противоэпилептических препаратов во время беременности. Их применение не связывают с повышенным риском врожденных мальформаций по сравнению с общепопуляционными рисками. Однако исследования не подтверждают риски когнитивных нарушений для ребенка [14]. При применении леветирацетама необходимо контролировать его концентрацию в крови и в грудном молоке, которая может достигать 90% от концентрации лекарственного препарата в крови матери. Дети, подвергшиеся воздействию противоэпилептической терапии карбамазепином, ламотриджином и др., имели статистически более низкие показатели общего развития по сравнению с детьми, чьи матери не принимали леветирацетам ($p < 0,001$). Аналогичные результаты нейрокогнитивного развития были обнаружены в других исследованиях, в которых вальпроат и ламотриджин привели к статистически значимому увеличению риска аномального эмоционального и поведенческого развития.

Эпилепсия у пациентов пожилого возраста

Эпилепсия имеет пиковую заболеваемость в возрастных группах ≥ 65 лет с ежегодной заболеваемостью 134 на 100 000 [12]. Процесс лечения заболевания у пациентов пожилого возраста также требует индивидуального подхода с обращением внимания на возраст больного, что оказывает влияние на частоту проявления негативных явлений при

применении лекарственных препаратов, а также на наличие сопутствующих заболеваний. В этой возрастной группе встречается наибольшее число коморбидных пациентов, в связи с чем предпочтительна монотерапия при лечении эпилепсии [1]. Особое внимание при выборе противоэпилептической терапии в данном случае обращено также на влияние применяемых препаратов на когнитивные функции, которые дополнительно могут быть снижены из-за возрастных особенностей пациентов. В связи с этим монотерапия является положительной возможностью, как для снижения частоты возникновения эпилептических приступов, так и уменьшения проявления негативных последствий от применения препаратов. Для лечения пожилых пациентов применяются следующие препараты: клоназепам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам. Наилучшая переносимость выявлена в сравнении с карбамазепином для леветирацетама и ламотриджина с учетом их лучшего фармакокинетического взаимодействия в условиях полифармакотерапии [12]. Габапентин показал свою эффективность для пациентов с фокальной эпилепсией старше 60 лет. Препараты нового и новейшего поколения также отличаются возможностью их применения 1-2 раза в сутки, что оказывает существенное влияние на комплаентность пациента к лечению. В исследованиях группы Lattanzi et al. также выявлено, что лечение карбамазепином было связано с более высоким риском отмены, чем лечение ламотриджином, леветирацетамом или вальпроевой кислотой [12]. Обзор литературы показал, что у пожилых людей с впервые диагностированной эпилепсией ламотриджин лучше переносится, чем карбамазепин, в то время как леветирацетам был связан с более высокими показателями снижения частоты эпилептических приступов, чем ламотриджин, без существенных различий в их переносимости.

Новые способы лечения эпилепсии

Несмотря на проведение терапии эпилепсии, примерно у трети пациентов частота встречаемости эпилептических приступов не снижается. В связи с этим за последнее время возросло число исследований, направленных на внедрение новых методик лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Одним из способов лечения фармакорезистентной формы эпилепсии является дополнение к основной терапии бриварацетама. В проведенных исследованиях в период с 2021 по 2023 год у пациентов в возрасте от 16 до 80 лет определялась эффективность противоэпилептических препаратов. У группы, получающей бриварацетам, наблюдалось снижение частоты приступов на 50% или более, в сравнении с пациентами, получающими плацебо [10]. При использовании данного препарата в качестве дополнительной терапии для лиц с лекарственно-устойчивой эпилепсией бриварацетам может быть эффективен в снижении частоты судорог. Тем не менее, при его применении встречается выявление негативных побочных эффектов при отмене лечения бриварацетамом. Важно отметить, что

только одно из проведенных исследований из описанного комплекса включало участников с генерализованной формой эпилепсии, где не участвовали участники в возрасте до 16 лет, следовательно, результаты применимы к взрослым пациентам.

Важную роль в ходе возникновения эпилептических приступов играет нарушение ГАМК-ергической передачи, а именно влияние через подтипы ГАМКА рецепторов. Уточнение роли нейротрансмиссии ГАМКА в тормозных цепях позволит разработать прецизионные методы лечения, которые устраняют дисфункцию, лежащую в основе эпилептической патологии [3]. В клинической разработке находятся препараты, являющиеся положительными аллостерическими модуляторами рецепторов ГАМКА, куда относятся ENX-101, алпразалам, нейростероиды ETX 155 и LPCN 2101; препарат буметанид, а также инновационные методы лечения: ГАМК-ергические интернейроны, применение антисмыслового олигонуклеотида STK-001. Положительное влияние таких препаратов обусловлено улучшением процесса работы нейронов посредством выделения в качестве нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты и улучшение тока ионов натрия в потенциал-зависимых каналах нейронов. По данным доклинических исследований нейростероид ETX-155 эффективен в различных моделях эпилептических приступов у грызунов (максимально переносимая доза-135 мг) [5]. Предварительный анализ данных трех пациентов с фоточувствительной эпилепсией показал неубедительные результаты, по мне-

нию группы исследователей, вызванные более низкой концентрацией вещества в плазме в отличие от предварительно ожидаемой. Аналогичные результаты получены по исследованиям LPCN 2101. Эффективность методов лечения эпилепсии, включающих в себя клеточную и генную терапию, оценивается у пациентов с эпилепсией височной доли, в то время как применение олигонуклеотида STK-001 изучается у пациентов с синдромом Драве. Безусловно, некоторые из названных методов лечения теоретически представляются перспективными, но требуют длительных клинических испытаний.

Выводы

Терапевтические методы, направленные на борьбу с эпилепсией обширны, что представляет возможность выбора тактики лечения пациентов, столкнувшихся с данным заболеванием. Это важно с точки зрения развития индивидуального подхода к больным разных возрастных групп с отличающимися формами заболевания и выраженностью его проявления. Более того, большое количество современных исследований эпилепсии, направленных на поиск новых и более эффективных способов снижения частоты возникновения эпилептических приступов, выражает важность проблемы лечения данного заболевания, в особенности у пациентов с его фармакорезистентной формой. Перспективу представляют и разработки противосудорожных препаратов, и апробируемые инновационные методики лечения, включающие генную и клеточную терапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Карлов В.А., Гехт А.Б., Гузева В.И., Липатова Л.В. и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Ч.2. Особенности лечения отдельных групп пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т.116, №7. С. 120-129. doi: 10.17116/jnevro201611671120-129. [Karlova V.A., Gekht A.B., Guseva V.I., Lipatova L.V., et al. Algorithms for Mono- and Polytherapy in Clinical Epileptology. Part 2. Features of Treatment of Certain Groups of Patients. Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S.Korsakova. 2016;116(7):120-129. Doi: 10.17116/jnevro201611671120-129].
2. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: Клинические рекомендации Минздрава России от 15.08.2022 г. [Epileptsiya i Epilepticheskiy Status u Vzroslykh i Detey: Klinicheskie Rekomendatsii Minzdrava Rossii dated 15.08.2022].
3. Bryson A, Reid C, Petrou S. Fundamental Neurochemistry Review: GABA Receptor Neurotransmission and Epilepsy: Principles, Disease Mechanisms and Pharmacotherapy // J Neurochem. 2023. Apr. V.165. No.1. Pp. 6-28. doi: 10.1111/jnc.15769.
4. Cynthia Sharpe, Gail E. Reiner, Suzanne L. Davis, Mark Nespecca, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial // Pediatrics. 2020. V.145. No.6. doi: 10.1542/peds.2019-3182.
5. Emilio Perucca, H Steve White, Meir Bialer. New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: II. Treatments in Clinical Development // CNS Drugs. 2023. V.37. No.9. Pp. 781-795. doi: 10.1007/s40263-023-01025-4.
6. Julie M Ziobro, Krista Eschbach, Renee A Shellhaas. Novel Therapeutics for Neonatal Seizures // Neurotherapeutics. 2021. V.18. No.3. Pp. 1564-1581. doi: 10.1007/s13311-021-01085-8.
7. Meador K.J., et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure and Cognitive Outcomes at Age 6 Years (NEAD study): A Prospective Observational Study // Lancet Neurol. 2013. V.12. No.3. Pp. 244-252.
8. Page B Penell, Jacqueline A French, Ryan C May, Elizabeth Gerars, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy // N Engl J Med. 2020. V.383. No.26. Pp. 2547-2556. doi: 10.1056/NEJMoa2008663.
9. Pina-Garza J.E., Nordli D.R., Rating D., Yang H. et al. Adjunctive Levetiracetam in Infants and Young Children with Refractory Partial-Onset Seizures // Epilepsia. 2009. V.50. No.5. Pp. 1141-1149.
10. Rebecca Bresnahan, Mariangela Panebianco, Anthony G Marson. Brivaracetam Add-On Therapy for Drug-Resistant Epilepsy // Cochrane Database Syst Rev. 2022. V.3. No.3. doi: 10.1002/14651858.CD011501.pub3.
11. Rebecca Spiegel, Heidy Merius. Principles of Epilepsy Management for Women in Their Reproductive Years // Front Neurol. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00322.
12. Simona Lattanzi, Eugen Trinkla, Cinzia Del Giovane, Raffaele Nardone et al. Antiepileptic Drug Monotherapy for Epilepsy in the Elderly: A systematic Review and Network Meta-Analysis // Epilepsia. 2019. V.60. No.11. Pp. 2245-2254. doi: 10.1111/epi.16366.
13. Tomson T., et al. Comparative Risk of Major Congenital Malformations with Eight Different Antiepileptic Drugs: a Prospective Cohort Study of the EURAP Registry // Lancet Neurol. 2018. V.17. No.6. Pp. 530-538.
14. Tomson T., et al. Executive Summary: Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy // Epilepsia. Blackwell Publishing Inc. 2019. V.60. No.12. Pp. 2343-2345.
15. Wolfgang Löscher, Pavel Klein. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond // CNS Drugs. 2021. V.35. No.9. Pp. 935-963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 14.11.2023. **Принята к публикации:** 06.12.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 14.11.2023. **Accepted for publication:** 06.12.2023